

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年3月21日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/23180 A1

(51) 国際特許分類?: G01N 27/447,
33/50, 31/20, B01J 19/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06350

(22) 国際出願日: 2000年9月18日 (18.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 日立製作所 (HITACHI, LTD.) [JP/JP]; 〒101-8010 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長岡嘉浩 (NAOKA, Yoshihiro) [JP/JP]. 渡部成夫 (WATANABE, Naruo) [JP/JP]. 池田由紀子 (IKEEDA, Yukiko) [JP/JP]. 明石照久 (AKASHI, Teruhisa) [JP/JP]; 〒300-0013 茨城県土浦市神立町502番地 株式会社 日立製作所 機械研究所内 Ibaraki (JP). 宮原裕二 (MIYAHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒312-8504 茨城県ひたちなか市市毛882番地 株式会社 日立製作所 計測器グループ内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 弁理士 作田康夫 (SAKUTA, Yasuo); 〒100-8220 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 株式会社 日立製作所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): JP, US.

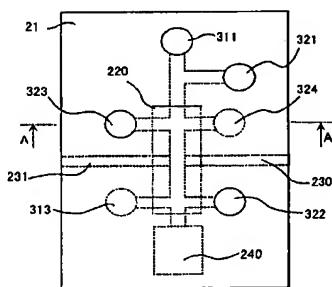
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: EXTRACTOR AND CHEMICAL ANALYZER

(54) 発明の名称: 抽出装置及び化学分析装置



(57) Abstract: An extractor for efficiently extracting a specific component in a liquid sample in which a projection (232) composed of a coupling member to couple with a specific component is provided in a passage of an extracting unit, counter electrodes (230, 231) are provided on a side wall of the passage, an alternating electric field is applied to the counter electrodes to bring the specific component into contact with the projection and to allow the specific component to couple with the projection, and the coupled specific component is separated from the projection by allowing an eluent to flow through the passage.

(57) 要約:

WO 02/23180 A1

本発明は、液体試料中の特定成分を抽出するために、抽出部の流路中に特定成分と結合する結合部材からなる突起(232)を、流路側壁に対向電極(230、231)を設け、対向電極に交番電場を印加することで、強制的に特定成分を前記突起に接触させることにより、特定成分を前記突起に結合させた後、結合した特定成分を、流路中に溶離液を流すことによって突起より分離させることで、効率よく特定成分を抽出できる抽出装置を実現した。

WO 02/23180 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCT gazetteの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

抽出装置及び化学分析装置

技術分野

本発明は、液体試料中の特定の成分を抽出するための抽出装置
5 及び抽出した成分を分析するための化学分析装置に関する。

背景技術

複数の化学物質を含む試料から核酸等の特定の化学物質を抽出する抽出装置としては、WO 99/09042号公報に、液体試料操作のための微細構造が記載されている。この装置は、基盤上に微細なアレイ状の突起を構成し、供給口と排出口を設けることで試料を連続的に供給し、微細流路であっても大量の試料を処理しようとしている。また、突起の表面積を大きくすることにより、試料の捕捉率を高めようとしている。また流路を微細化することにより溶離液を少なくし、抽出試料を高濃度で回収しようとしている。

また、特開平10-318982号公報に記載の電気泳動装置では、電気泳動室内部に緩衝液の流れる方向に沿って細長い棒状の案内部材を設けることで、泳動室内の流れを層流に保つとともに試料の自然拡散を抑えようとしている。

上記、第1の従来技術であるWO 99/09042号公報の構造では、基盤上の微細なアレイ状の突起構造に試料を連続的に供給し、核酸のみを突起に結合させようとしている。しかし、核酸が結合するためには、核酸が突起に接触する必要がある。そのた

め、突起の表面積を大きくして接触の確率を高めてはいるが、確実に接触するわけではない。一般に突起の表面積を大きくすると、試料液体に対する摩擦抵抗が増加するため、高圧のポンプが必要となり、シール性を向上させなければならぬ。また、表面積を大きくすると、一旦結合した核酸を溶離しにくくなる。このように第1の従来技術では、核酸の突起への確実な接触・結合と突起からの確実な溶離を行う必要がある。

第2の従来技術である特開平10-318982号公報の構成では、隔壁で試料分取口を電界方向に複数に分割し、試料中の成分の電荷量と粒子の大きさによって泳動速度が異なることを利用して、各試料分取口に各試料成分を分離しようとしており、泳動速度の似ている試料成分の混入を完全に回避することは難しい。そのため、泳動速度の似ている或いは等しい試料成分でも、確実に分離できるようにする必要がある。

本発明の目的は、上記課題のうち少なくとも一つを解決することにより、液体試料中の特定の成分を高効率で抽出できる抽出装置、或いは抽出した成分を分析するための化学分析装置を提供することにある。

20 発明の開示

上記抽出装置に対する課題は、抽出部に電場を印加するための対向電極を備え、化学物質を結合する結合部材の一部或いは全部を対向する両電極の間に設けることにより解決できる。

或いは、結合部材の一部或いは全部においてその内部を導体で構成し、内部を導体で構成した結合部材を電極として抽出部に電場を印加することにより解決できる。

特に連続的に試料を供給しながら化学物質を結合部材に結合させることが望ましい。

或いは抽出部に交番電場を印加することが望ましい。

或いは抽出部をガラス或いはシリコン基盤上にエッティングで
5 成形することが望ましい。

或いは抽出部を樹脂成形することが望ましい。

或いはシリコンに酸化膜を形成することにより結合部材を形成することが望ましい。

上記化学分析装置における課題は、抽出部に交番電場を印加し
10 、抽出部に連続的に試料を供給しながら試料を分離することにより解決できる。

特に抽出部に試料から特定の化学物質のみを結合させるための結合部材を備えることが望ましい。

或いは抽出部に供給する試料の特定成分を予め分離する分離
15 部、或いは特定成分を濃縮する濃縮部を設けることが望ましい。

或いは抽出部、検出部、分離部、濃縮部を一体で基盤上に成形することが望ましい。

図面の簡単な説明

20 第1図は、本発明の抽出装置を適用した遺伝子分析装置の全体構成図である。

第2図は、本発明による分析チップの構成図である。

第3図は、本発明による抽出部の断面図である。

第4図は、本発明による抽出部の詳細図である。

25 第5図は、本発明による突起構造の詳細図である。

第6図は、本発明によるチップ装着部の詳細図である。

第 7 図は、本発明による抽出部の詳細図である。

第 8 図は、本発明による抽出部の詳細図である。

第 9 図は、本発明による分析チップの構成図である。

第 10 図は、本発明による分離部の構成図である。

5 第 11 図は、本発明による抽出部の断面図である。

第 12 図は、本発明による核酸結合の説明図である。

第 13 図は、本発明による核酸溶離の説明図である。

第 14 図は、本発明による核酸濃縮の説明図である。

10 発明を実施するための最良の形態

[実施例 1]

第 1 図～第 5 図を参照して、本発明による抽出装置を用いた遺伝子分析装置の一実施例を説明する。本実施例では、試料として血清を用いる

15 第 1 図は本発明による遺伝子分析装置の全体構成図、第 2 図は分析チップ、第 3 図は抽出部の A-A 断面図、第 4 図は抽出部の詳細図、第 5 図はチップ装着部の詳細図である。

第 1 図において遺伝子分析装置 1 は、複数の分析チップ 21 を装着できるチップ装着部 2 を備えている。オペレータはカバー 3 を開け、分析チップ 21 をチップ装着部 2 に装着し、カバー 3 を閉じる。カバー 3 には、試料供給ポート 31 と試薬供給ポート 32 及び内部に試薬供給流路 33 を備えている。カバー 3 を閉じると、各供給ポートは分析チップ 21 上の対応する各供給口と接し、液を分析チップ 21 に供給することが可能となる。試料は各試料供給ポンプ 4 から試料毎に各試料供給ポート 31 を通して各分析チップ 21 に供給する。各試薬は各試薬タンク 5 から試薬供

給ポンプ 5 1 (図示せず) で送液する。各分析チップ 2 1 で共通に使用する試薬はカバー 3 の一個所から供給し、カバー 3 の内部で試薬供給流路 3 3 により分岐し、各試薬供給ポート 3 2 を通して各分析チップに供給する。

5 第 2 図は分析チップで、第 3 図に第 2 図に示した抽出部の A - A 断面を示す。

本実施例では、第 3 図に示すように、分析チップ 2 1 は 2 枚の基板を貼り合わせて構成されている。試薬供給口 3 1 1 、溶離液供給口 3 2 3 、洗浄液供給口 3 2 2 、溶解・結合液供給口 3 2 1 10 は、チップ上部基板 2 2 側に設けある。また、流路 3 3 、洗浄液廃棄口 3 2 4 、試料廃棄口 3 1 3 及び、検査部 2 4 0 は、チップ下部基板 2 3 側に形成してある。図 3 には溶離液供給口 3 2 3 と、洗浄液廃棄口 3 2 4 と流路が示してある。このような流路構造は、切削加工だけでなく、ガラスやシリコン基盤にエッチング加工してもよく、或いは樹脂成形してもよい。

第 2 図において、試料供給口 3 1 1 から供給された試料は、溶解・結合液供給口 3 2 1 から供給された溶解・結合液と混合され、抽出部 2 2 0 へと送液される。溶解・結合液は、血清中のウイルスや細菌等からその膜を溶解して核酸を溶出させ結合部材に 20 結合させるための試薬で、DNA の抽出には塩酸グアニジンを、RNA の抽出にはグアニジンチオシアネートを使用すればよい。また結合部材にはシリカを用いればよい。

試料液を溶解・結合液と混合することで、試料中の蛋白質は変性し、ウイルスや細菌は溶解して核酸が溶出してくる。また、溶解・結合液は、核酸がシリカと接触すると、例えば 20 ℃ 程度の常温で核酸をシリカに結合させる作用を併せ持つ。従って抽出部

220に流れ込んだ試料は、核酸と蛋白質及びその他の微量な成分が水の中にはばらばらに存在する。そのため、核酸のみがシリカと接触したときシリカと結合する状態になっている。

第4図にチップ下部基板23に形成した抽出部220の詳細を示す。試料供給口311から供給された試料液は、試料供給流路33途中に設けた溶解・結合液流路との交差部で、核酸等に分離される。核酸が溶出した試料は、試料導入流路329から洗浄液廃棄流路325及び溶離液供給流路326の交差部を経て抽出部220に供給される。抽出部220では、試料が突起232と接触したとき、核酸のみが突起232に結合する。突起232は板状で、流路の深さと同じ高さで複数枚備えてある。この突起232は核酸を結合できるようシリカ製で、例えばシリコンに酸化膜を形成すればよい。

なお、詳細は後述するが突起232を挟んだ流路壁には、核酸が突起232に付着(又は離脱)することを促進するため、交番電位を付加する電極230、231が設けられている。抽出部の先には、核酸を突起部に付着させた後の試料液を廃棄する試料廃棄流路324から試料廃棄口313へ導かれる。突起部232に付着した核酸は、溶離液供給口323から溶離液供給流路326を経て供給された溶離液で離脱させた後、核酸の多く含まれる液は、核酸流路241を経て検査部240に導かれる。抽出部220と核酸流路241の間には試料廃棄流路313と洗浄液供給流路327との交差部がある。

第5図に突起部の構造を示す。突起232はチップ下部基板23に形成する。チップ下部基板23は、例えばシリコン層である基盤層24の上に例えば熱酸化膜の絶縁層25、さらにその上に

シリコン層 2 6 の 3 層構造をしたウェハ（以下 S O I ウエハと呼ぶ）で形成されている。突起部 2 6 a は一番上のシリコン層 2 6 をエッティングして形成する。両側に残ったシリコン層 2 6' には白金等の電極 2 3 0 及び 2 3 1 を蒸着し、突起部 2 6 a には酸化膜 5 2 7 を形成する。

突起 2 3 2 へ核酸を結合させるため、突起 2 3 2 を挟む形で設けてある交番電極 2 3 0 及び 2 3 1 に交番電圧を印可する。

この様子を第 12 図に示す。交番電極 2 3 1 を正極に 2 3 0 を負極にした場合、核酸は各突起間を下流側に移動しながら正極（10 交番電極 2 3 1）側に泳動し、突起 2 3 2 の側面に接触する。同様に負の電荷を持つ蛋白質も正極側に泳動し突起 2 3 2 の側面に接触する。次に、交番電極 2 3 1 および 2 3 0 の正負を逆転し、交番電極 2 3 1 を負極に 2 3 0 を正極にすると、核酸は突起 2 15 3 2 に結合して離れないが、蛋白質は結合していないため突起 2 3 2 を離れて下流側に移動しながら正極（交番電極 2 3 0）側に泳動する。このように交番電極 2 3 1 及び 2 3 0 に交番電圧を印加することで、蛋白質は下流側に流し去る事ができ、核酸のみを突起 2 3 2 に結合することができる。

このように蛋白質などの核酸以外の成分は抽出部 2 2 0 を通過して、試料廃棄流路 3 2 8 を経て、試料廃棄口 3 1 3 から廃棄される。

上記試料の供給から核酸の突起 2 3 2 への結合は、試料を連続的に供給しながら実行し、所定の量の試料を処理するまで行う。所定の量の試料を供給し終えると、洗浄液供給口 3 2 2 から洗浄 25 液供給流路 3 2 7 を経て洗浄液を供給し、突起 2 3 2 に結合した核酸以外の成分を抽出部 2 2 0 から除去し、試料・洗浄液廃棄流

路 3 2 5 を経て試料・洗浄液廃棄口 3 2 4 から廃棄する。洗浄液としては例えばエタノール等を用い、さらに純水等で洗浄してエタノール成分を除去すればよい。

次に溶離液供給口 3 2 3 から溶離液供給流路 3 2 6 を経て溶離液を供給する。溶離液としては 60 ℃ 程度の純水や緩衝液が望ましい。溶離液の作用で核酸は突起 2 3 2 との結合力を失うので、突起 2 3 2 から核酸は溶離し核酸流路 2 4 1 を経て検出部 2 4 0 へ移動する。しかし、核酸と突起との結合力がなくなつても、強く付着している場合には溶離しにくい。そこで再び交番電極 2 10 3 1 及び 2 3 0 に交番電圧を印加し、溶離し易くする。

この様子を第 1 3 図に示す。交番電極 2 3 1 を正極に 2 3 0 を負極にした場合、突起 2 3 2 の側面に付着した核酸は、突起 2 3 2 との結合力がないため、正極（交番電極 2 3 1）側に強制的に泳動し、さらに下流側に流される。同様に交番電極 2 3 1 及び 2 15 3 0 に交番電圧を印加することで、核酸を突起 2 3 2 から強制的に溶離し、下流側に運ぶことができる。

第 6 図に分析チップ 2 1 を装着していない状態でのチップ装着部 2 の構造を示す。試料・洗浄液廃棄ポート 6 2、試料廃棄ポート 6 3 は、それぞれ分析チップ 2 1 の試料・洗浄液廃棄口 3 2 4、試料廃棄口 3 1 3 に対応し、各廃液をチップ装着部 2 の内部に廃棄する。電極接点 2 5 1 及び 2 5 2 は、分析チップ 2 1 の電極 2 3 0 及び 2 3 1 に対応し、電気泳動時の電圧を印加する。検知器 2 4 2 は検出部 2 4 0 で発生した信号を検出する。

本発明の実施例では、電気泳動により核酸を強制的に突起 2 3 2 に接触させるため、核酸の突起 2 3 2 に対する結合率が高く、核酸の溶離時においても核酸を強制的に突起 2 3 2 から溶離す

るので溶離効率が高い。従って、従来の装置より核酸の抽出効率が高くなる。

尚、本実施例は試料中の核酸を抽出し分析する装置であり、核酸を結合する部材としてシリカを用いたが、結合部材を変えることにより核酸以外の化学物質も同様に抽出可能である。例えば結合部材としてアルミナを使用した場合には芳香族置換異性体の分離に、ニトロフェニルを使用した場合には二重結合を持つ化合物の分離に適用できる。

[実施例2]

10 本発明における抽出部の別の実施例を第7図に示す。第4図の構成と異なる点は、第4図の突起232を第7図の突起61のように流れ方向に細分割すると共に、流路幅方向に向き合った分割面が千鳥状になるように配置した点である。突起61はアレイ状に配置しており、流路の両側には突起61を挟むように交番電極230及び231を備えている。交番電圧を交番電極230及び231に印加すると、図12及び図13と同様に核酸は電気泳動し突起61への結合率及び突起61からの溶離効率は高まる。

本実施例では、突起61をアレイ状にして隙間を設けることにより、突起61を絶縁材で形成しても突起の間に形成される隙間の効果により電場を形成できるので、突起間の電気泳動を実現できる。

[実施例3]

本発明における抽出部の別の実施例を第8図に示す。先の実施例との相違点は、チップ下部基板23に形成した流路80の下面25に、流路面側を酸化膜処理したシリコン電極72と、チップ上部基板22の対向する位置に、同様に流路面側を酸化膜処理したシ

リコン電極 7 1 とを設けた点である。交番電圧をシリコン電極 7 1 及び 7 2 に印加すると、核酸は両電極間を電気泳動し両電極への結合率及び両電極からの溶離効率は高まる。

本発明の実施例では、流路壁のシリコンを電極として使用し酸化膜処理することで、電極に核酸を結合可能にしている。そのため、突起構造が不要となり抽出部を容易に製作できる。

[実施例 4]

本発明における分析チップの別の実施例を第 9 図に示す。本実施例では、試料として血液を用いる。第 9 図において、試料は試料供給口 3 1 1 から供給し、分離部 2 1 0 で血球成分を分離し血球廃棄口 3 1 2 から廃棄する。

第 3 図の実施例同様、各供給口はチップ上部 2 2 に、流路及び各廃棄口はチップ下部 2 3 に形成する。

第 10 図にチップ下部 2 3 に形成した分離部 2 1 0 の詳細を示す。試料は供給口 3 1 1 から血球流路 2 1 1 に供給し、血球槽 2 1 2 へ送液される。血球流路 2 1 1 の両側には微小な溝 2 1 3 が設けられており、この溝 2 1 3 がフィルタの働きをして、血球以外の成分を血清流路 2 1 4 に流すことができる。従って、血球流路の最小断面は、血球が通過できるように $20 \mu\text{m}$ 以上が望ましく、一方溝 2 1 3 は $2 \mu\text{m}$ 以下が望ましい。血球槽 2 1 2 に分離された血球成分は、血球廃棄口 3 1 2 から廃棄される。

血清流路 2 1 4 に導かれた血球以外の成分は、第 9 図に示す溶解・結合液供給口 3 2 1 から供給した溶解・結合液と混合し、抽出部 2 2 0 へと送液される。溶解・結合液としては、DNA の抽出には塩酸グアニジンを、RNA の抽出にはグアニジン・チオシアネートを使用すればよい。また結合部材にはシリカを用いればよ

い。このように、血清のみを分離することができるため、予め前処理して血球を分離する手間が省ける。

第11図にチップ下部基板23に形成した抽出部220の他の実施例を示す。試料はまず濃縮流路221に流れ込む。濃縮流路221の両側壁は負電極222及び正電極223を備えている。負電極222を負極に正電極223を正極にして電圧を印加すると、核酸は負電荷を持つため正極側に電気泳動する。

この様子を第14図に示す。検査したい核酸は予め電気泳動時の移動度を調べておけば、濃縮流路内での核酸の移動経路を予測することが可能で、適当な位置に濃縮核酸流路224を設ければ、殆どの核酸は濃縮核酸流路224へと移動し、負極流路225や正極流路226へは殆ど移動しない。その結果核酸を濃縮することができる。一方蛋白質は種々の電荷を持っているため、濃縮核酸流路224だけでなく負極流路225や正極流路226へも移動し、濃縮核酸流路224に移動する蛋白質量は減る。

濃縮核酸流路224に移動した試料は、その下流に設けた複数の電極227～229の作用で流路中央部に集められる。即ち中央電極227を正極にし側壁電極228及び229を負極にすると、核酸は負電荷を持つため中央電極227に引き寄せられ、中央部に集まる。

この核酸はさらに第4図に示した抽出部に導入され、第4図で説明したのと同様の工程で核酸のみが抽出され、検出部240で検出される。

なお、以上の実施例では、流路中に設ける突起は流れ方向に沿うように形成しているが、流れを、多少遮るように所定の角度 θ を持たせて形成してもよい。角度 θ を設けることで、乱流が発生

し、核酸が付着しやすくなる。

本発明の構成とすることで、電気泳動により核酸を強制的に突起に接触させるため、核酸の突起に対する結合率が高く、核酸の溶離時においても核酸を強制的に突起から溶離するので溶離効率が高い。従って、従来の装置より核酸の抽出効率が高くなる。

特に試料中の核酸を濃縮するので、核酸が突起に結合するのを妨害する蛋白質等を低減でき、従来の装置より核酸の抽出効率が高くなる。また、核酸を突起の存在する流路中央部に集めるので、突起に核酸が結合し易くなり、従来の装置より核酸の抽出効率が高くなる。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明にかかる抽出装置は、血液の検査のみならずその他の成分分析装置にも適用可能であり、特に試料中から特定の成分を抽出するための分析装置に適している。

請求の範囲

1. 試料から特定の化学物質を抽出する抽出部と、抽出部に試料を供給するための試料供給部と、抽出部で抽出した特定の化学物質を取り出すための取り出し部を備えた抽出装置において、
5 前記抽出部に電場を印加するための対向電極と、特定の化学物質を結合させるための結合部材とを設け、前記結合部材の一部或いは全部を対向する両電極の間に設けたことを特徴とする抽出装置。
- 10 2. 試料から特定の化学物質を抽出する抽出部と、抽出部に試料を供給するための試料供給部と、抽出部で抽出した特定の化学物質を取り出すための取り出し部を備えた抽出装置において、
前記抽出部に試料中の特定の物質と結合させるための結合部材を設け、前記結合部材の一部或いは全部においてその内部を導体で構成し、内部を導体で構成した結合部材を電極として前記抽出部に電場を印加することを特徴とする抽出装置。
- 15 3. 前記結合部材は、前記抽出部の流路中の流れ方向に沿って設けた複数の板状の突起であり、前記流路に連続的に試料を供給しながら化学物質を前記結合部材に結合させることを特徴とする請求の範囲第1項又は、第2項の何れか1項に記載の抽出装置。
- 20 4. 前記抽出部に設けた電極に交番電場を印加することを特徴とする請求の範囲第1項から第3項の何れか1項に記載の抽出装置。
- 25 5. 前記抽出部をガラス或いはシリコン基盤上にエッティングで成形したことを特徴とする請求の範囲第1項から第4項の何れか1項に記載の抽出装置。
6. 前記抽出部を樹脂成形したことを特徴とする請求の範囲第1

項から第4項の何れか1項に記載の抽出装置。

7. シリコンに酸化膜を形成することにより前記結合部材を形成したことを特徴とする請求の範囲第1項から第4項の何れか1項に記載の抽出装置。

5 8. 試料から特定の化学物質を抽出する抽出部と、抽出部に試料を供給するための試料供給部と、試料と混合する試薬を供給するための試薬供給部と、抽出部から抽出した特定の化学物質を分析するための検出部を備えた化学分析装置において、

前記抽出部に交番電場を印加し、前記抽出部に連続的に試料を供給しながら試料を分離することを特徴とする化学分析装置。

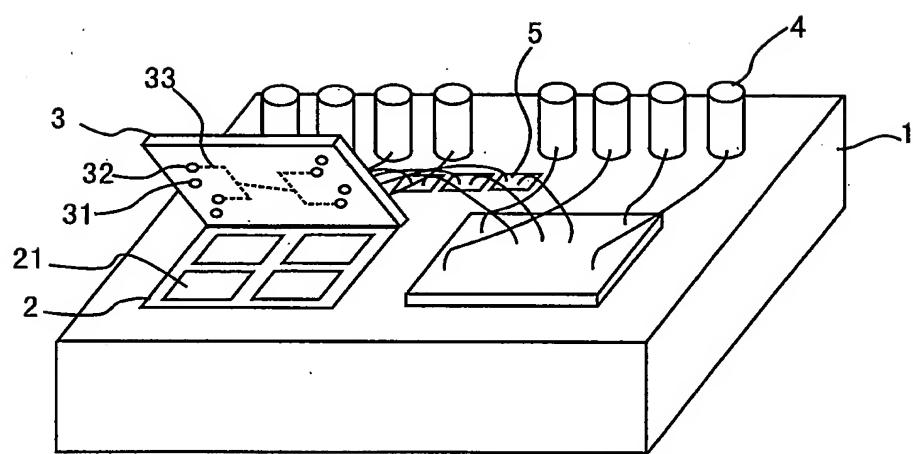
9. 前記抽出部の流路中に試料から特定の化学物質のみを結合させるための結合部材を設けたことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の化学分析装置。

10. 前記抽出部に供給する試料の特定成分を予め分離する分離部、或いは特定成分を濃縮する濃縮部を設けたことを特徴とする請求の範囲第8項又は、第9項の何れか1項に記載の化学分析装置。

11. 前記抽出部、検出部、分離部、濃縮部を一体で基盤上に成形したことを特徴とする請求の範囲第8項から第10項の何れか1項に記載の化学分析装置。

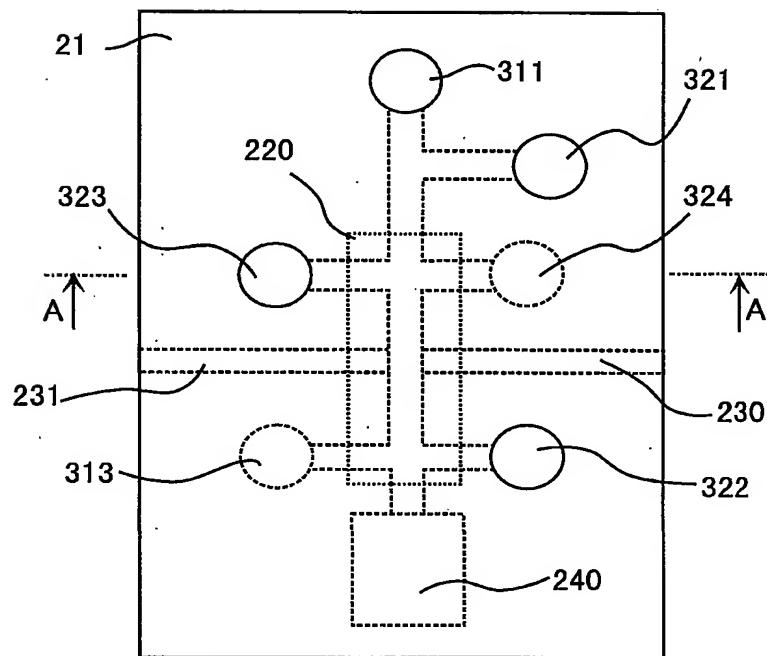
1/10

第1図

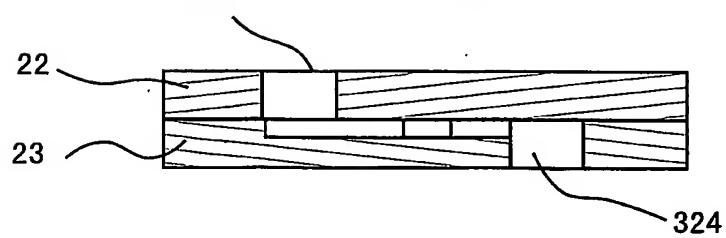


2/10

第2図

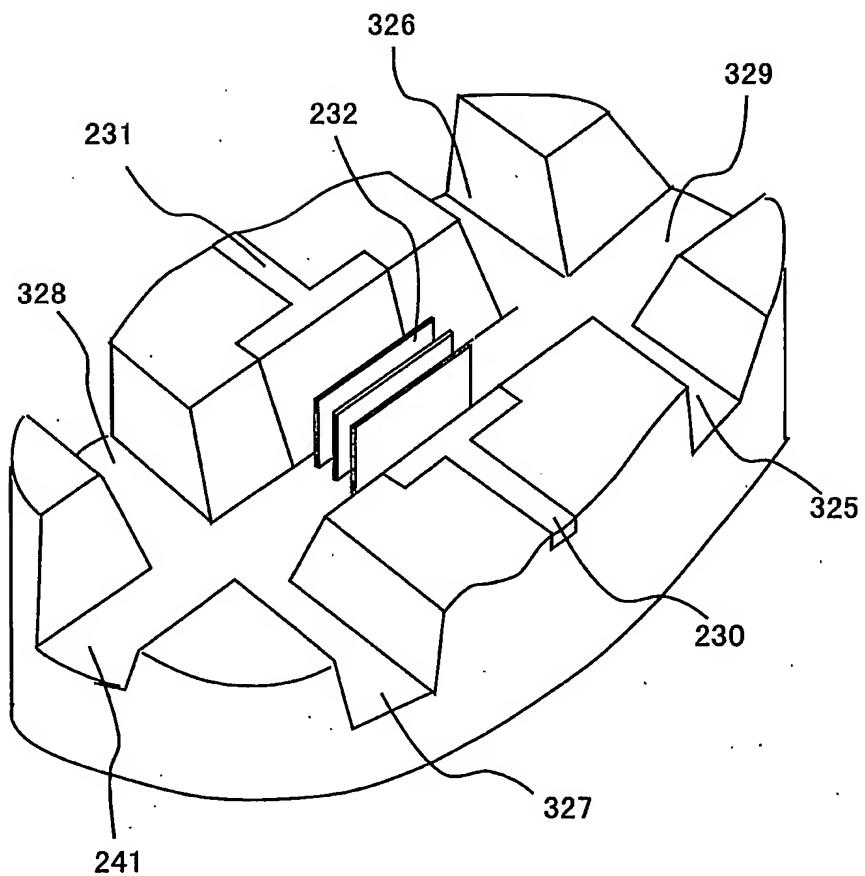


第3図



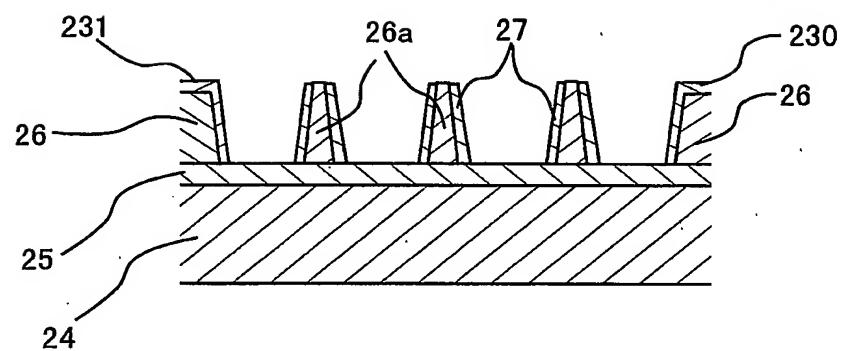
3/10

第4図

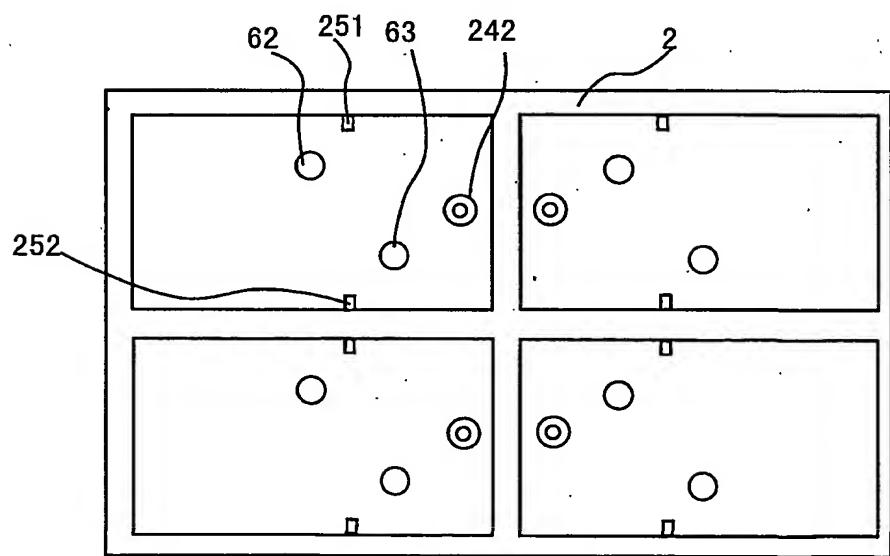


4/10

第5図

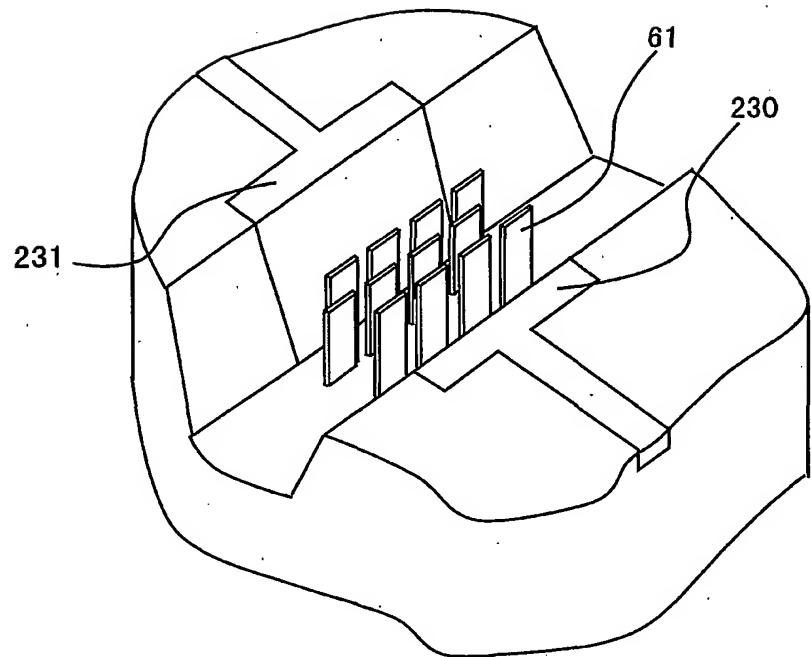


第6図

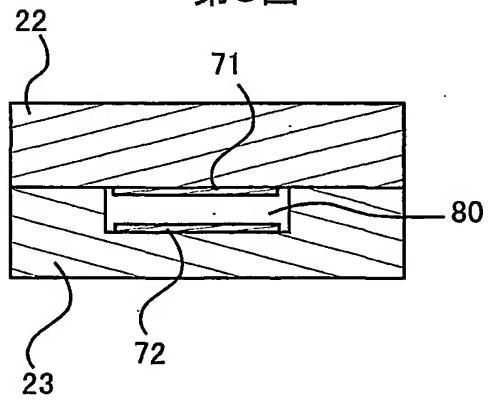


5/10

第7図

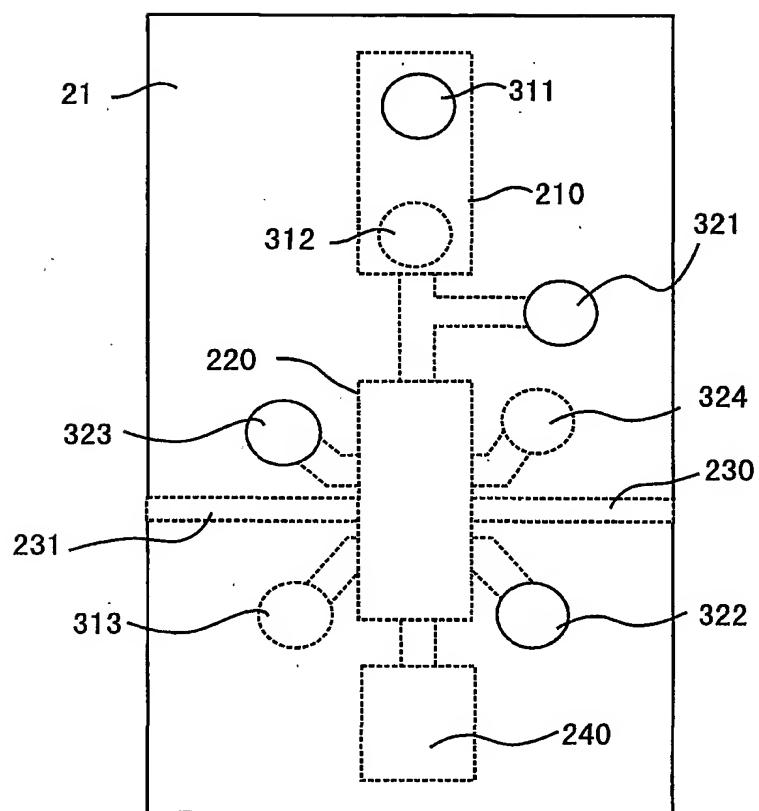


第8図



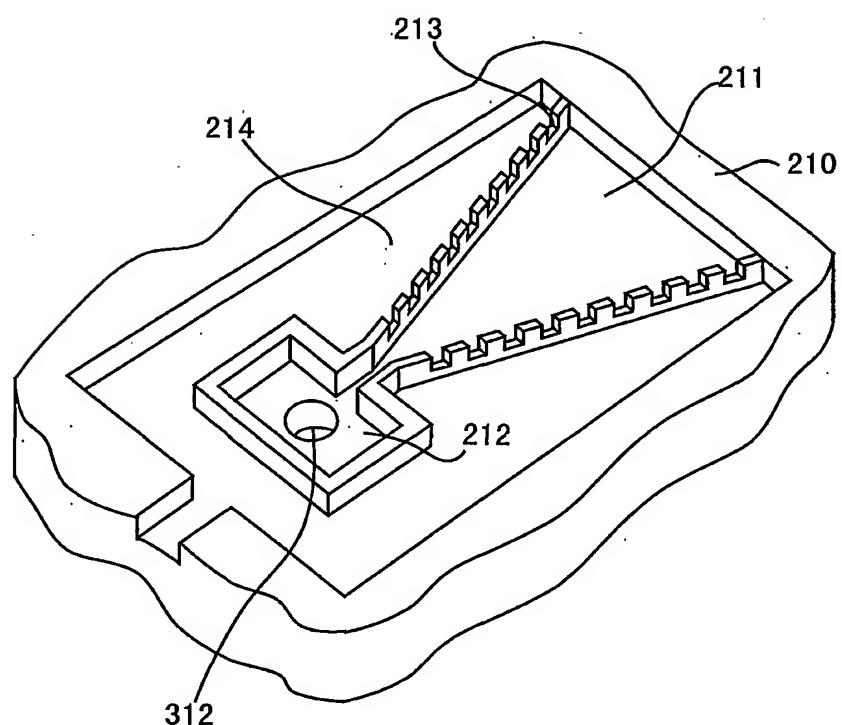
6/10

第9図



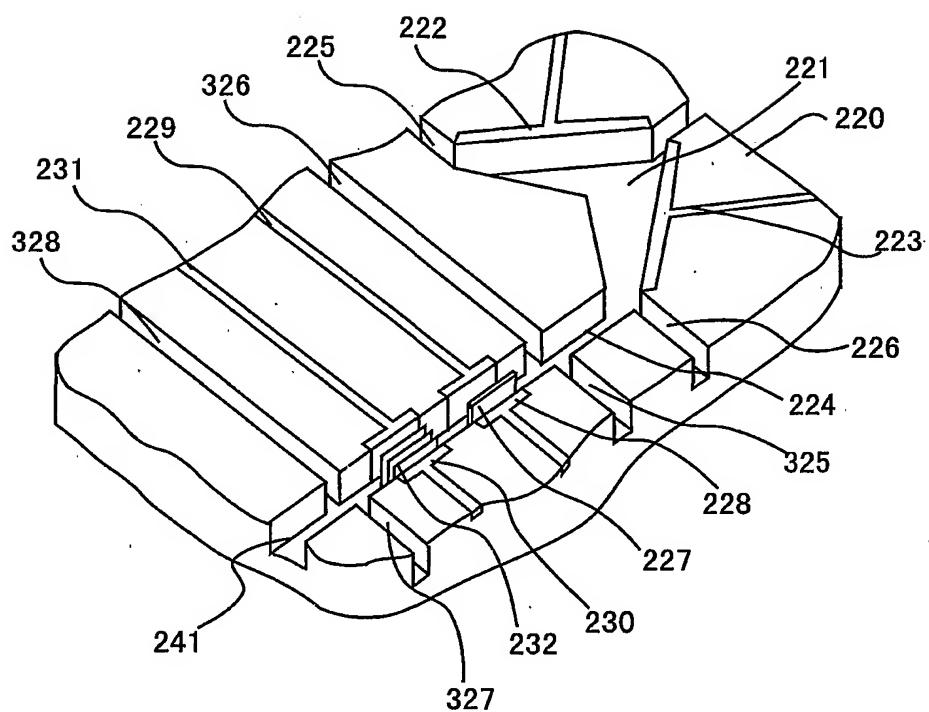
7/10

第10図



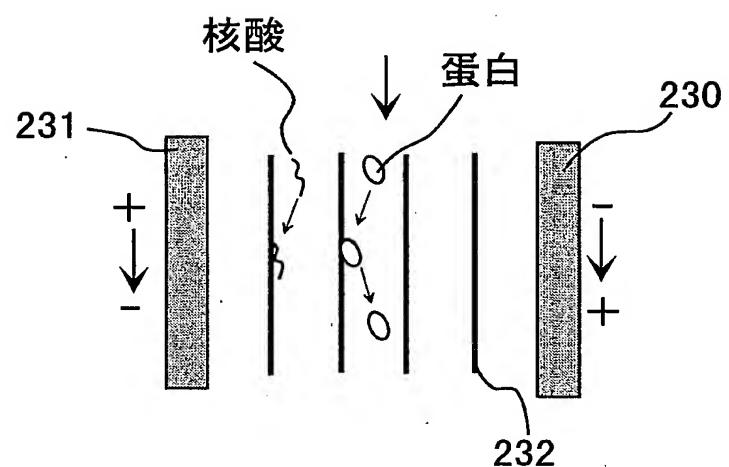
8/10

第11図

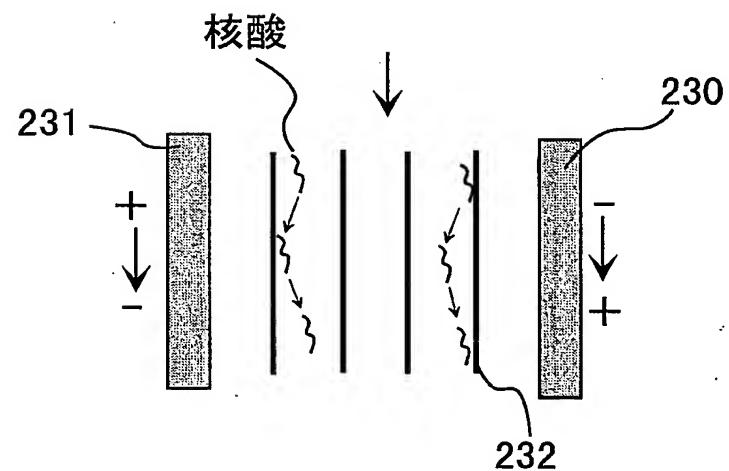


9/10

第12図

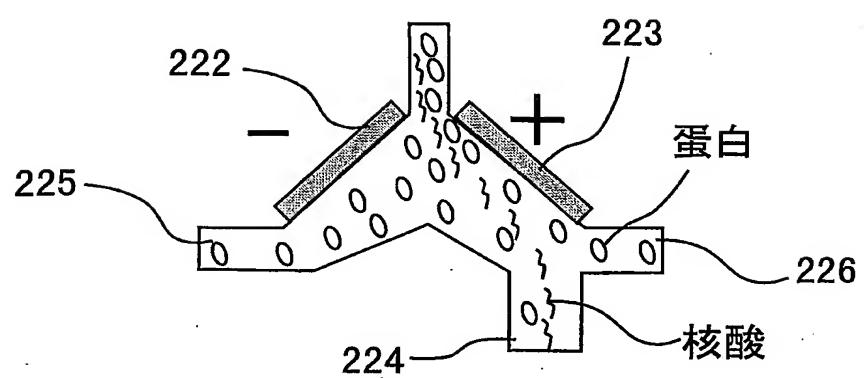


第13図



10/10

第14図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl' G01N27/447, G01N33/50, G01N31/20, B01J19/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' G01N27/447, G01N33/50, G01N31/20, B01J19/08, C12M1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 JOIS: [NUCLEIC ACID+DNA] * [SILICON+SILICON OXIDE] * [OXIDATION&] (in Japanese)
 BIOSIS: [DNA] * [SILICON?+SILICA?] * [OXID?]

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 08-327594 A (Shimazu Corporation), 13 December, 1996 (13.12.96), Figs. 1, 2; Par. Nos. [0010] to [0011]	1, 5
Y	Figs. 1, 2; Par. Nos. [0010] to [0011]	2-4, 8-11
A	Figs. 1, 2; Par. Nos. [0010] to [0011] (Family: none)	6
Y	JP 05-126796 A (NTT Advanced Technology Corporation), 21 May, 1993 (21.05.93), Claims 1, 8 (Family: none)	2-4
Y	US 5795457 A (British Technology Group, Ltd.), 18 August, 1998 (18.08.98), abstract & JP, 05-506605, A & EP, 513064, A & DE, 69123726, T2 & CA, 2075041, A & AU, 7151191, A & WO, 91/11262, A	2-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* "A" Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
 16 October, 2000 (16.10.00) Date of mailing of the international search report
 24 October, 2000 (24.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91/08284 A (British Technology Group, Ltd.), 13 January, 1991 (13.01.91), Claim 1 & US, 5344535, A & NO, 912923, A & JP, 05-504620, A & GB, 9025785, A & EP, 455777, A & FI, 9113579, A & CA, 2045479, A & AU, 6748790, A	2-4
Y	WO 93/20927 A (British Technology Group, Ltd.), 28 October, 1993 (28.10.93), abstract & US, 5569367, A & JP, 07-505717, A & EP, 646040, A & DE, 69323488, T2 & AU, 4076893, A	2-4
Y	JP 09-210960 A (Shimazu Corporation), 15 August, 1997 (15.08.97), abstract (Family: none)	8-11
Y	JP 08-233778 A (Shimazu Corporation), 13 September, 1996 (13.09.96), column 2, lines 20 to 21 (Family: none)	8-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N27/447 G01N33/50 G01N31/20 B01J19/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N27/447 G01N33/50 G01N31/20 B01J19/08 C12M1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2000年
日本国登録実用新案公報	1994-2000年
日本国実用新案登録公報	1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JOIS: [核酸+DNA]*[シリコン+酸化けい素]*[酸化&]

BIOSIS: [DNA]*[SILICON?+SILICA?]*[OXID?]

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 08-327594, A (株式会社島津製作所) 13.12月.1996 (13.12.96) 【図1】 【図2】 【0010】 - 【0011】	1, 5
Y	【図1】 【図2】 【0010】 - 【0011】	2-4, 8-11
A	【図1】 【図2】 【0010】 - 【0011】 (ファミリー無し)	6
Y	JP, 05-126796, A (株式会社アドバンス) 21.5月.1993 (21.05.93) 請求項1及び請求項8 (ファミリー無し)	2-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 16.10.00	国際調査報告の発送日 24.10.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 郡山 順 電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	US, 5795457, A (British Technology Group Ltd.) 18. 8月. 1998(18. 08. 98) Abstract JP, 05-506605, A & EP, 513064, A & DE, 69123726T2 & CA, 2075041, A & AU 7151191 A & WO, 91/11262, A	2-4
Y	WO, 91/08284, A (British Technology Group Ltd.) 13. 1月. 1991(13. 01. 91) 請求項 1 US, 5344535, A & NO, 912923, A & JP05-504620, A & GB, 9025785, A & EP, 455777, A & FI, 9113579, A & CA, 2045479, A & AU, 6748790, A	2-4
Y	WO, 93/20927, A (British Technology Group Ltd.) 28. 10月. 1993(28. 10. 93) Abstract US, 5569367, A & JP, 07-505717, A & EP, 646040, A & DE, 69323488, T2 & AU, 4076893, A	2-4
Y	JP, 09-210960, A (株式会社島津製作所) 15. 8月. 1997(15. 08. 97) 要約 (ファミリー無し)	8-11
Y	JP, 08-233778, A (株式会社島津製作所) 13. 9月. 1996(13. 09. 96) 第2欄第20-21行 (ファミリー無し)	8-11